·论著·

# 呼吸道病原体相关静脉血栓栓塞症发病机制及预测标志物研究进展

陈舒敏，何嘉豪，钟碧华，任妮，邱曦，唐一瑛，刘春丽*

510000 广东省广州市，广州医科大学附属第一医院 广州呼吸健康研究院呼吸内科
*通讯作者：刘春丽，主任医师/教授/博士生导师；E-mail：chunli@gird.cn

【摘要】 静脉血栓栓塞症（VTE）包括深静脉血栓形成（DVT）与肺血栓栓塞（PTE），其发生隐匿且病死率高，是导致住院患者预后不良的并发症之一。感染是 VTE 的一个继发性危险因素，呼吸道感染可以由不同呼吸道病原体介导并能增加 VTE 发生的风险，且不同呼吸道病原菌导致 VTE 的发生有其独特的致病机制。由于 VTE 的隐匿性，临床上可用生物标志物来预测 VTE 的发生，提高临床医生对血栓事件的敏感性，而肺部感染由于其特殊性，VTE 生物标志物预测价值也不相同。本文阐述了病毒、细菌、真菌相关血栓事件的发生及致病机制，并对临床上肺部感染相关 VTE 的预测标志物进行概括总结。本文对 VTE 相关发病机制及生物标志物研究进展进行总结，表明呼吸道病原体感染与 VTE 的发生存在显著关联，其发病机制涉及多因素的相互作用，相关预测因子特异性不足，需联合生物标志物来提高危险分层。本文为未来临床呼吸道感染相关血栓的精确预防提供一定参考价值，并为后续呼吸道病原体相关血栓的深入研究提供借鉴。

【关键词】 静脉血栓栓塞症；呼吸道病原体；病毒；细菌；真菌；危险因素
【中图分类号】 R 619.2 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0633

## Pathogenesis and Predictive markers of Respiratory Pathogen Associated VTE

*CHEN Shumin，HE Jiahao，ZHONG Bihua，REN Ni，QIU Xi，TANG Yiying，LIU Chunli**
*Department of Respiratory Medicine，The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University/ Guangzhou Institute of Respiratory Health，Guangzhou 510000，China*
**Corresponding author：LIU Chunli，Chief physician/Professor/Doctoral supervisor；E-mail：chunli@gird.cn*

【Abstract】 Venous thromboembolism（VTE），comprising deep vein thrombosis（DVT）and pulmonary embolism（PE），represents a critical clinical complication characterized by occult onset and high mortality rates，significantly contributing to poor prognosis in hospitalized patients. Infection serves as a secondary risk factor for VTE，with respiratory tract infections mediated by diverse pathogens elevating thrombotic risk through pathogen-specific pathogenic mechanisms.The occult nature of VTE necessitates clinical reliance on biomarkers for risk prediction and enhanced clinician vigilance toward thrombotic events. However，the predictive value of VTE biomarkers requires careful interpretation in pulmonary infections due to their unique pathophysiological context. This review delineates the pathogenesis of pathogen（including virus，batteria，fungi）-associated thrombosis and expores the clinically relevant biomarkers for predicting pulmonary infection-related VTE. This review summarizes recent advances in the pathogenesis and biomarker research related to VTE，demonstrating a significant association between respiratory pathogen infections and VTE occurrence. The underlying pathogenesis involves multifactorial interactions，while existing predictive factors exhibit insufficient specificity，necessitating combined biomarker analysis to enhance risk stratification. The findings provide valuable references for precise prevention of infection-associated thrombosis in clinical practice and offer foundational insights for future investigations into pathogen-mediated thrombotic mechanisms in respiratory diseases.

【Key words】 Venous Thromboembolism；Respiratory pathogens；Virus；Bacteria；Fungi；Risk factor

基金项目：国家重点研发计划资助项目（2023YFC2507202）；广州市科学技术局重点研发计划资助项目（2023B03J1387）；广东省自然科学基金资助项目（2023A1515010443）；呼吸疾病国家重点实验室自主课题资助项目（SKLRD-Z-202313）

引用本文：陈舒敏，何嘉豪，钟碧华，等．呼吸道病原体相关静脉血栓栓塞症发病机制及预测标志物研究进展［J］．中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0633.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

CHEN S M，HE J H，ZHONG B H，et al. Pathogenesis and predictive markers of respiratory pathogen associated VTE［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

静脉血栓栓塞症（venous thromboembolism，VTE）逐渐成为当今住院患者的常见并发症，其加重患者住院负担及影响疾病预后。肺部感染是VTE的危险因素，临床中不可忽视呼吸道感染患者的静脉血栓栓塞率，需要重视充分的筛查程序和抗血栓策略来管理静脉血栓栓塞。对感染患者血栓形成前状态的预防和干预策略的失败可能会极大地影响其预后[1]。近几年新型冠状病毒大规模流行，研究发现合并新型冠状病毒感染致血栓发生率远大于未合并新冠肺炎患者，可高出2-10倍[2-3]，表明不同病原菌所引起的肺炎其血栓事件不尽相同。本文通过对现有研究及生物标志物证据进行归纳总结，阐明呼吸道病原体感染通过多通路交互机制促进VTE，精准血栓预测标志物仍有待探索，旨在为临床早期识别呼吸道感染VTE高危患者、优化血栓预防策略提供理论依据，并指导未来研究聚焦于精准化血栓预防。

## 1 各类病原体相关VTE

### 1.1 病毒相关VTE

1.1.1 流感病毒：流感病毒感染会增加罹患血栓的风险，是发生血栓的独立危险因素，尤其是针对重症感染患者，发生血栓的概率大大增加，尤其是肺栓塞[4-5]。随着年龄的增长，流感通过免疫与内皮细胞之间的相互作用介导的肺部炎症更加严重，更有血栓形成的趋势[6]。当重症流感患者同时合并其他血栓危险因素，更应该及早启动抗凝治疗。通过对相关流感病例的检索分析流感合并血栓的临床特征，发现男性、肥胖、合并高血压或是免疫力低下的患者，更可能在感染流感期间发生血栓事件[5]。

流感病毒相关VTE机制可能有以下几点：流感病毒可以通过诱导氧化低密度脂蛋白（LDL）受体-1的表达来促进凝血酶的形成，进而导致血管内血栓的形成[7]；流感病毒感染期间会诱导细胞外组蛋白的高度累积，加剧肺损伤及促进血栓的形成[8]；流感病毒会影响活化蛋白C的能力从而增加凝血酶的产生进而导致血栓形成前状态[9]；流感病毒会增加组织因子的表达来促进弥散性血管内凝血和血栓形成[10]。

1.1.2 新型冠状病毒：2019新型冠状病毒（COVID-19）是由SARS-CoV2（严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2）引起的呼吸道病毒感染，研究发现COVID-19患者的静脉血栓事件的风险大大增加，与社区获得性肺炎相比，COVID-19引发的血栓类型更倾向于静脉血栓[11]，表明COVID-19引发的静脉血栓可能存在不同的形成机制。AL-SAMKARI等[12]研究发现COVID-19患者较高的血栓发生率与患者炎症程度相关而非凝血指标等参数，初次就诊时的D-二聚体水平是血栓并发症的一个预测因子；PEREIRA等[13]发现随着SARS-CoV2病毒的变异，血栓发生的风险也随之变化，可能会增加静脉血栓的风险。目前普遍认为COVID-19的血栓形成为免疫血栓，涉及凝血、炎症、内皮损伤、肾素血管紧张素系统紊乱、免疫等多个反应。其可能发病机制包括凝血紊乱、炎症因子风暴、内皮损伤、肾素血管紧张素系统紊乱、免疫功能紊乱等。

（1）凝血紊乱：凝血功能紊乱在COVID-19患者中较为常见，患者普遍有D-二聚体升高、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间延长、纤维蛋白降解产物的增加以及血小板减少[14-15]。

（2）炎症因子风暴：COVID-19可触发炎症因子风暴，在感染SARS-CoV-2的患者中促炎细胞因子表达增多，如白细胞介素（IL）6、IL-10、IL-2和干扰素-γ（INF-γ），患者处于一个高度炎症状态[16]，表明炎症因子风暴可能与血栓发病机制相关。SARS-CoV-2能够触发中性粒细胞胞外诱捕网（NETs）这一独特的先天免疫机制的产生，检测到COVID-19患者血浆中NETs水平升高[17]，SARS-CoV-2能够诱导中性粒细胞组织因子（TF）的表达和诱导携带活性TF的NETs，反过来NETs可以诱导内皮细胞表达组织因子加速凝血，NETs还可依赖IL-1α和组织蛋白酶G加重内皮细胞功能障碍并诱导血栓形成，同时NETs可以结合血液中循环的组织因子或是从死亡细胞中释放的组织因子，以及能捕获血小板、白细胞和纤维蛋白等来加重血栓形成[18]。

（3）内皮损伤：研究发现，COVID-19患者可检测出高水平的内皮损伤循环标志物，如血管性血友病因子、血管生成素-2、卵泡抑素等[19-20]。SARS-CoV-2能够与血管内皮细胞表面的血管紧张素转换酶2（ACE2）受体结合进而感染内皮细胞，诱导细胞的损伤及凋亡，并释放TF等促进血小板聚集和粘附[21]。SARS-CoV-2感染患者的尸检报告也提示患者存在有明显的血管特征，其中发现患者存在严重的内皮损伤及内皮细胞膜破坏[22]。

（4）肾素血管紧张素系统紊乱：COVID-19能够导致肾素血管紧张素系统紊乱，研究发现COVID-19患者血浆中血管紧张素Ⅱ水平显著升高，COVID-19病毒通过ACE2受体感染内皮细胞，ACE2能够将血管紧张素Ⅱ转换为血管紧张素（1-7），血管紧张素Ⅱ具有血管收缩、促进血栓形成及诱导组织因子产生等特点，血管紧张素（1-7）的作用则相反，而病毒感染导致ACE2相对缺陷及功能降低，组织中的血管紧张素Ⅱ相对增多从而促进血栓形成[23-24]。

（5）免疫功能紊乱：COVID-19患者中抗磷脂抗体的升高提示感染患者免疫功能的紊乱，抗磷脂抗体可能介导凝血功能紊乱及诱发血栓形成，涉及病毒抗原与

宿主抗原相似性从而产生交叉反应性抗体，但其是否是血栓形成的确切机制仍有待探究，这与抗体的滴度及存在的持久性等相关[25-27]。因此，SARS-CoV-2感染相关血栓形成的机制涉及多个环节又互相关联。

### 1.2 细菌相关VTE

1.2.1 肺炎链球菌：肺炎链球菌是一种条件致病菌，近乎一半的健康人群携带此菌，当免疫力低下或是合并基础疾病时容易引起感染，肺炎球菌是导致社区获得性肺炎的最常见病原体之一，也是肺炎患者住院的主要原因。合并肺炎链球菌感染的重症患者相比未合并的患者，有更严重的凝血功能异常及炎症失调[28]，提示肺炎链球菌有独特的促血栓形成机制。一项回顾性研究表明肺炎链球菌感染是DVT和PTE的危险因素，其血栓风险较对照组明显升高，即使在出院后仍高于正常人，而血栓高发期则出现在急性发病的4周内[29]。因此在感染肺炎链球菌的早期，不仅仅局限于抗感染等治疗，更应该关注患者的凝血功能或是监测患者D-二聚体水平，同时关注患者有无咯血、呼吸困难、下肢肿胀等情况，及早发现并干预，尤其是合并基础疾病较多的患者，往往血栓症状可能被掩盖。

内皮细胞表面促凝血活性（PCA）的表达有助于凝血过程中血管内纤维蛋白形成和沉积。研究表明，完整的肺炎球菌，特别是肺炎球菌细胞壁成分可以有效诱导PCA的表达，当肺炎球菌侵犯内皮细胞后PCA可被检测到并在2 h内达到高峰，同时细胞壁还可以通过诱导白细胞产生炎症因子，诱导内皮细胞上组织因子的表达来促凝[30-31]。同时肺炎链球菌本身的结构或分泌的物质也能促进血栓形成。肺炎链球菌胞壁中的磷酸胆碱可与呼吸道上皮细胞所表达的血小板活化因子受体（PAFR）相结合，促进血小板的聚集从而诱导血栓的形成[32]。肺炎链球菌分泌的肺炎链球菌溶血素（PLY）同样能够诱导血小板聚集，同时促进中性粒细胞外陷阱的形成，从而增加微血管病变以及促进血栓形成[33]。因此，肺炎球菌促进血栓形成的机制主要可能跟诱导PCA的表达及促进炎症因子分泌有关。

1.2.2 金黄色葡萄球菌：金黄色葡萄球菌是导致医院和社区获得性感染的主要原因之一，也是引起革兰氏阳性菌败血症及感染性心内膜炎的主要病原菌之一。研究发现，革兰氏阳性菌相较于革兰氏阴性菌更易形成血栓，革兰氏阳性菌发生VTE风险的人群更年轻，而在革兰氏阳性菌的众多细菌中，金黄色葡萄球菌尤其突出，血栓风险更高，是发生VTE的高危因素[34]。一项观察性队列研究表明感染金黄色葡萄球菌能增加血栓风险，感染1年后其风险较对照组高，且年龄较小的金葡菌感染患者更易发生血栓[35]。

革兰氏阳性菌跟阴性菌之间的血栓事件差别可能提示革兰氏阳性细菌所具有的某些特性可能会影响凝血功能，是否跟阳性菌分泌的外毒素及细胞壁成分相关联尚不明确。研究发现，金黄色葡萄球菌较为显著的促凝倾向则可能同其分泌的凝固酶有一定关联，小分子直接凝血酶抑制剂（达比加群酯）能够抑制葡萄球菌凝固酶，相较于低分子肝素能更快降低D-二聚体水平[36]。金黄色葡萄球菌能够分泌葡萄球菌凝固酶和血管性血友病因子结合蛋白来产生凝血酶活性，介导纤维蛋白网的形成促进细菌与血小板的相互作用，从而启动血小板聚集，促进凝血[37]。金黄色葡萄球菌细胞壁的主要成分肽聚糖能通过浓度依赖的方式诱导单核细胞的促凝活性及诱导其产生促炎细胞因子来激活外源性凝血途径[38]。金黄色葡萄球菌所分泌的肠毒素A、肠毒素B及中毒性休克综合征毒素1同样能诱导单核细胞表达组织因子来激活凝血途径[39]。综上所述，金黄色葡萄球菌能够形成促炎环境并且诱导血栓的形成。

研究发现及早的抗生素治疗能够显著减少炎症因子的合成及恢复凝血酶合成的正常模式，而延迟的抗感染治疗却不能达到上述效果[40]。因而，在临床上对于感染患者应早期应用抗生素能够减轻炎症及减少血栓的发生。

1.2.3 结核分枝杆菌：结核分枝杆菌是专性需氧的一类菌，免疫力低下时感染会导致肺结核的发生。肺结核与静脉血栓栓塞之间的关系较为罕见，重症结核或播散性肺结核常合并深静脉血栓的形成，这与炎症与重症结核导致的高凝状态相关。关于肺结核合并肾静脉血栓形成、结核性脑膜炎合并脑静脉血栓形成、肺结核合并深静脉血栓形成[41]、肺结核合并结核性冠状动脉血栓形成至心肌梗死、肺结核合并视网膜中央静脉血栓形成等事件均有报道[42]。

结核分枝杆菌细胞壁含有的主要成分脂肪阿拉伯甘露聚糖（LAM）可诱导人单核细胞释放肿瘤坏死因子（TNF），细胞因子的释放不仅能诱导内皮细胞的损伤，还可刺激急性期反应改变肝脏合成凝血蛋白水平[43]，同时结核所引起的炎症状态，也为血栓形成提供了条件。在活动性肺结核或重型肺结核患者中存在凝血功能障碍，血浆中血小板、D-二聚体、纤维蛋白原升高，凝血酶时间延长，提示患者纤维蛋白溶解受损，有向高凝状态发展的倾向[44]，而这些改变在抗结核治疗后可被纠正。

### 1.3 真菌相关VTE

曲霉菌可引发肺曲霉病，肺曲霉病主要分为寄生性肺曲霉病、过敏性肺曲霉病、侵袭性肺曲霉病以及肺曲霉重叠综合征，其中侵袭性肺曲霉病不仅能够侵袭气道，而且能够侵袭血管，从而产生真菌性血栓[45]。严重的肺曲霉菌病主要发生在免疫功能低下或缺陷的宿主身上

[46]，侵袭性曲霉病的死亡率约为 80%~90%[47]，侵袭性肺曲霉病的病理表现为：血管侵袭、出血性梗死以及真菌性血栓闭塞[48]。

肺曲霉菌引起的栓塞主要是原位肺动脉的血栓形成，肺曲霉菌侵袭肺血管从而导致肺血管的损伤，进而引起肺血管的炎症，由此引起原位肺动脉血栓形成[48]。其具体机制是烟曲霉菌通过与内皮细胞的直接接触诱导内皮细胞的损伤，并且曲霉菌能够分泌蛋白水解酶、磷脂酶等多种裂解酶来损伤内皮细胞，而经内皮细胞的内吞作用曲霉菌能够侵入内皮细胞，以上机制能够刺激血管内皮细胞从而诱导组织因子的高水平表达[47]，与此同时，由于血小板具有抗菌肽和 5- 羟色胺等抗真菌物质，可通过与真菌菌丝结合而进行免疫防御，但血小板并不能将真菌分生孢子内化而是附着并覆盖其上，由此血小板与真菌相互作用导致血栓形成[45]。也有研究指出，曲霉菌的致病机制因分生孢子和真菌菌丝而不同，与内皮细胞相互作用的主要形式是菌丝，真菌菌丝不依赖真菌活性，能够刺激诱导内皮细胞表达组织因子活性来促凝而分生孢子不具备这种机制；依赖真菌活性的分生孢子主要被内皮细胞内吞来引起内皮细胞损伤，分生孢子更有能力被内皮细胞内吞，又由此合成更多的有害因子来诱导组织损伤[47]。在有肺部基础疾病的人身上，同时合并感染肺曲霉菌更易引起肺原位血栓的形成，由于长期肺部基础疾病的影响，导致肺血管重塑及与血管涡流的形成，加以曲霉菌的侵袭，从而催化了血栓的形成。

**1.4 不典型病原体相关 VTE**

1.4.1 支原体：支原体感染是社区获得性肺炎的常见病原体，通常以呼吸道症状为主，常伴有肺外表现，包括皮肤黏膜损害、消化道症状等。尽管静脉血栓血栓是支原体感染罕见的并发症，但发现相较于症状较轻的患者，重型支原体感染面临的血栓事件更多，尤其是感染导致肺实变累及大于三分之二的肺叶时是支原体感染发生血栓的强有力预测因子，但支原体相关血栓症状较为隐匿，有时仅表现为肺外症状，D- 二聚体的升高，特别是 >11.1 mg/L 有助于早期识别血栓事件[49]。

研究表明支原体感染尤其是复杂及重症病例可能显著增加血栓形成风险，其发病机制涉及多种病理生理理过程，具体如下：（1）支原体可直接导致内皮损伤，病原体可通过黏附侵袭作用直接破坏血管内皮细胞完整性，并诱导局部炎症因子异常分泌[50]；（2）支原体膜成分脂聚糖可通过激活单核细胞促凝血活性，诱导凝血级联反应异常活化[51]；（3）临床检测显示支原体感染患者血清中抗心磷脂 IgM/IgG 抗体水平显著升高，重症病例甚至呈现出一过性抗磷脂抗体水平激增，此类自身抗体可通过干扰凝血 – 抗凝平衡诱发短暂性高凝状态[52-53]；（4）支原体还会诱导微循环障碍与血管通透性改变，感染引发的组织缺氧及代谢性酸中毒可导致肺微血管收缩，同时炎症因子风暴促使血管内皮屏障功能受损，共同形成血栓形成的微环境[54]。

1.4.2 衣原体：衣原体感染是一种感染性疾病，可通过呼吸道、性接触等进行传播，呼吸道症状主要由肺炎衣原体感染引起，多见于老年体弱或是免疫功能下降的群体。目前关于相关血栓事件如鹦鹉热衣原体肺炎诱发肺血栓的形成[55]，衣原体感染导致视网膜中心静脉闭塞等均有报道[56]。但衣原体感染与静脉血栓栓塞发生的直接关联尚不明确。现有研究提示，病原体可通过直接损伤内皮细胞，还可激活炎症级联反应间接影响血管功能，衣原体在易感靶细胞（如单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞）中可激活早期信号转导通路，诱导内皮细胞表型改变、局部炎症反应及促凝状态形成[57]。衣原体能够刺激单核细胞释放肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、IL-6 等促炎因子，同时激活血小板功能，可构成血栓形成的潜在危险因素[58-59]。部分研究显示肺炎衣原体特异性 IgG 抗体滴度与 IL-6、IL-8 等炎症标志物浓度无显著相关性，提示其促血栓效应可能存在独立于炎症途径的其他机制[60]。目前尚未建立衣原体感染与 VTE 的直接因果关系，但值得注意的是，肺炎衣原体血清学阳性可能作为近端静脉血栓形成的次要危险因素[61-62]。

1.4.3 螺旋体：部分类型的螺旋体感染可引起肺部疾病，表现为咳嗽、咯血、呼吸困难、呼吸窘迫综合征等，相较于血栓倾向，螺旋体感染的患者出血风险更加明显。与健康受试者相比，钩端螺旋体感染患者表现出 D- 二聚体、纤维蛋白原、凝血酶 – 抗凝血酶Ⅲ复合物及凝血酶原片段的显著升高，其凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间更长，表明螺旋体感染诱导机体凝血功能障碍，但钩端螺旋体感染的患者具有更低的血小板，其出血风险也显著增加[63]。钩端螺旋体可通过结合纤维蛋白原来对纤维蛋白原进行隔离或降解消耗，导致纤维蛋白原凝块形成的减少，因此临床上钩端螺旋体引起的血栓事件比较罕见[64]，该类病原体感染更多的关注到其导致的出血风险。

## 2 VTE 相关预测标志物

由于缺乏特定的症状或是被原发病症状所掩盖，静脉血栓栓塞在临床上通常会被漏诊，而感染相关的血栓形成更易被忽视，人们往往关注于如何控制感染而忽略了患者的易栓状态，如何在早期识别出静脉血栓栓塞在临床上仍然是一个挑战，目前已有学者意识到感染与静脉血栓栓塞之间存在相互关联，而生物标志物在一定程度上能够帮助静脉血栓栓塞的诊断，而且可以预测感染患者 VTE 的预后及复发风险，临床上最常被关注的血

栓指标 D- 二聚体在血栓诊断中具有一定的排除价值，但其对血栓的阳性预测价值较低，并不能直接来诊断静脉血栓栓塞的诊断，除了依赖超声的诊断，还没有其它确切的生物标志物能够准确反映感染患者血栓的发生及其预后，临床上亟待有新的标志物来提高医师对静脉血栓栓塞的识别。目前发现临床上有一些标志物可以用来预测静脉血栓栓塞发生的风险。

**2.1 中性粒细胞 – 淋巴细胞比率（NLR）**

血常规是住院患者最易获得的指标，NLR 是非特异性的炎症标志物，在心血管疾病、癌症、风湿免疫疾病中已被证实均有预测价值[65–67]，已证实 NLR 与血栓负荷相关[68]。中性粒细胞计数越高，说明了存在全身的炎症反应，而淋巴细胞的减少，可能是疾病所造成的的应激状态，当 NLR 值越高，提示越有静脉血栓栓塞的风险，NLR 可作为诊断潜在 VTE 的指标[69]。NLR 被认为可能是早期发现急性肺栓塞的预测因子以及预测术后患者发生血栓的生物标志物[70]。在肺部感染患者中，NLR 是发生 VTE 的独立预测因子，研究表明较高的 NLR 值与肺部感染患者发生血栓相关[71]。然而，另一项研究发现在 COVID–19 感染患者中，发生 VTE 事件的患者具有较低的 NLR 值，VTE 与较低的 NLR 值相关[72]。而一项荟萃分析表明，NLR 预测 VTE 事件的临界值从 1.76~5.3 不等，跨度较大，且预测发生 VTE 事件的准确性呈中等水平[69]，因此 NLR 预测界值仍有待探讨。同时需要注意的是，感染本身就会使中性粒细胞等炎症因子升高，轻度升高可能并不意味着血栓发生的可能，但急剧升高是否也应该排除严重感染的可能，所以还需要大型研究来确定最佳的临界值以分辨血栓风险。

**2.2 C 反应蛋白（CRP）**

在感染患者中，绝大多数患者的 CRP 水平升高。CRP 作为一种肝脏分泌的代表急性期的炎性蛋白，正常情况下 CRP 在人体水平较低，当发生感染时，CRP 能在 6 h 内被检测出来，并且在 36~50 h 内达到高峰[73]。CRP 在机体内水平升高，能够诱导组织因子的分泌来激活机体的外源性凝血途径，从而加速凝血甚至引起血栓的发生[74–75]。而初次就诊时患者 CRP 升高，能预测患者的血栓并发症，有合并血栓并发症的患者其 CRP 水平大于未合并血栓的患者[12]。在一项回顾性观察性研究发现，CRP 是肺部感染患者的独立预测因子，当入院时 CRP ≥ 50 mg/L 时，其血栓发生风险相应增加，当 CRP 联合 D- 二聚体等其他指标时，预测价值更高[76]。因此，在临床上通过检测炎症指标的趋势，同时联合凝血指标，对于评估患者的血栓合并症更具有指导意义。

**2.3 红细胞分布宽度（RDW）**

RDW 是反应红细胞大小变化程度的指标，而炎症状态在一定程度上对红细胞的形态、变形能力及半衰期都有影响，使 RDW 水平升高。研究表明，RDW 可能与肿瘤、慢性阻塞性肺疾病急性加重、脓毒症等疾病的预后相关[77–79]。RDW 升高是这些疾病预后不良的独立预测因子。同时，RDW 也是肺栓塞的预测因子。RDW 在呼吸道疾病中预测血栓事件具有一定的价值，有研究表明，RDW 可作为生物标记物来预测慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者的血栓并发症[80]。而其在肺部感染患者中也被证实，肺部感染合并血栓的患者中具有更差的弥散功能障碍，且肺部感染合并血栓患者具有更高的 RDW 值[81–82]。RDW 还与肺栓塞患者血栓解剖位置相关[83]，RDW 升高可能提示主肺动脉栓塞的可能性大。

**2.4 P- 选择素**

P- 选择素是一种糖蛋白，属于钙依赖性凝集素家族的一员，能够协助免疫细胞转运和粘附至炎症部位，对中性粒细胞、单核细胞和血小板活性有调节作用，能够促进和增强血栓的形成。可溶性 P- 选择素的水平可以预测肺炎患者疾病严重程度，随着 P- 选择素水平的升高，表明感染程度愈加严重[84]。同时 P- 选择素也是静脉血栓栓塞的新型标志物[85]，P- 选择素也被证实与感染性疾病患者发生 VTE 相关，在 COVID–19 患者中 P- 选择素影响内皮功能导致内皮障碍，还能促进血小板的活化，这可能是导致患者发生血栓的机制之一[86]。

研究证实，血液中可溶性的 P- 选择素与 Wells 评分相结合，可以提高对 VTE 的阳性诊断率[87]，因此在没有超声情况下可以考虑结合多种标志物或者血栓风险评分量表来排除或者高度怀疑静脉血栓栓塞的风险。由此推断，抑制 P- 选择素可能对于减少血栓风险及静脉壁纤维化有重要意义。DIAZ 等[88]也发现与依诺肝素治疗相比，抑制 P- 选择素可以加速被栓塞的血管再通，同时抑制血管壁纤维化及血栓纤维蛋白沉积。

**2.5 白细胞介素（IL）**

IL–6 是主要的炎症细胞因子之一，IL–6 的持续失调会引起组织损伤，其在宿主防御中发挥重要作用。IL–6 升高已在静脉血栓栓塞性疾病中得到证实[89]，当身体感染时又会促进 IL–6 水平的升高。IL–6 可刺激中性粒细胞释放 α 防御素，α 防御素是一种可以抗纤维蛋白溶解及促进血栓形成的抗菌肽，从而引起血栓倾向[90]。同时，IL–6 水平还与血栓后综合征相关，血栓后综合征是深静脉血栓的一种并发症，主要表现为静脉壁增厚及纤维化，在血栓后综合征患者中 IL–6 水平通常高于无此并发症的患者[91]，临床上可以通过监测 IL–6 水平来对早期炎症及可能发生的血栓相关事件进行及早的干预治疗，延缓疾病发展进程及防止患者血管的进一步纤维化。

IL-10 则是一种抗炎细胞因子，能够抑制 IL-6、IL-1 等炎症因子以及促炎因子的合成，对引起静脉血栓相关的炎症有一定的调节作用。研究发现，深静脉血栓的形成与 IL-10 的降低有关，抑制 IL-10 会加重与血栓形成相关的静脉壁炎症以及促进血栓形成，而对 IL-10 进行外源性补充时则可以减轻静脉壁炎症及血栓形成风险[92]，表明 IL-10 降低可能与血管内皮障碍相关。最近一项研究表明，在肺炎患者中，发生血栓的患者 IL-10 水平高于非血栓的患者[93]，一项关于系统性红斑狼疮的研究证实 IL-10 具有双重作用，既能抑制炎症反应，又能诱导 B 细胞增殖、分化产生自身抗体，对身体起致病作用[94]。因此在临床上应该辩证的看待 IL-10 细胞因子，而不能仅仅将其作为抗炎因子存在，似乎在某些疾病上 IL-10 是一种促进炎症的因子。

## 3 总结与展望

各种呼吸道病原体感染与 VTE 的发生密切相关，随着人们对 VTE 的不断认识，越来越多的生物标志物被发现并用于 VTE 预测，如何选取合适的生物标志物来预测感染患者血栓发生的风险是临床应用的关键，但生物标志物也会受到感染的影响，如何在发生感染的情况下准确利用生物标志物来识别血栓仍需要进一步研究。尽管会受到诸多因素的影响，但目前采用联合使用生物标志物来预测感染患者 VTE 风险的准确性可能更高。综上所述，探究呼吸道病原体相关 VTE 发病机制及生物标志物给未来诊治各类病原体感染患者相关 VTE 的发生提供了重要方向。

作者贡献：陈舒敏提出研究思路，负责论文构思及撰写；何嘉豪、钟碧华、任妮、邱曦、唐一瑛负责查阅文献；刘春丽负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

[1] DI MINNO A，AMBROSINO P，CALCATERRA I，et al. COVID-19 and venous thromboembolism：a meta-analysis of literature studies [J]. Semin Thromb Hemost，2020，46（7）：763-771. DOI：10.1055/s-0040-1715456.

[2] BOYD S，SHENG LOH K，LYNCH J，et al. The incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with SARS-CoV-2 infection compared with critically ill influenza and community-acquired pneumonia patients：a retrospective chart review [J]. Med Sci，2022，10（2）：30. DOI：10.3390/medsci10020030.

[3] SPYROPOULOS A C，WEITZ J I. Hospitalized COVID-19 patients and venous thromboembolism：a perfect storm [J]. Circulation，2020，142（2）：129-132. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048020.

[4] OBI A T，TIGNANELLI C J，JACOBS B N，et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord，2019，7（3）：317-324. DOI：10.1016/j.jvsv.2018.08.010.

[5] RUBINO R，IMBURGIA C，BONURA S，et al. Thromboembolic events in patients with influenza：a scoping review [J]. Viruses，2022，14（12）：2817. DOI：10.3390/v14122817.

[6] KASMANI M Y，TOPCHYAN P，BROWN A K，et al. A spatial sequencing atlas of age-induced changes in the lung during influenza infection [J]. Nat Commun，2023，14（1）：6597. DOI：10.1038/s41467-023-42021-y.

[7] OHNO M，KAKINO A，SEKIYA T，et al. Critical role of oxidized LDL receptor-1 in intravascular thrombosis in a severe influenza mouse model [J]. Sci Rep，2021，11（1）：15675. DOI：10.1038/s41598-021-95046-y.

[8] PULAVENDRAN S，RUDD J M，MARAM P，et al. Combination therapy targeting platelet activation and virus replication protects mice against lethal influenza pneumonia [J]. Am J Respir Cell Mol Biol，2019，61（6）：689-701. DOI：10.1165/rcmb.2018-0196OC.

[9] KELLER T T，VAN DER SLUIJS K F，DE KRUIF M D，et al. Effects on coagulation and fibrinolysis induced by influenza in mice with a reduced capacity to generate activated protein C and a deficiency in plasminogen activator inhibitor type 1 [J]. Circ Res，2006，99（11）：1261-1269. DOI：10.1161/01.RES.0000250834.29108.1a.

[10] MACKMAN N，GROVER S P，ANTONIAK S. Tissue factor expression，extracellular vesicles，and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus [J]. J Thromb Haemost，2021，19（11）：2652-2658. DOI：10.1111/jth.15509.

[11] CANGEMI R，CALVIERI C，FALCONE M，et al. Comparison of thrombotic events and mortality in patients with community-acquired pneumonia and COVID-19：a multicenter observational study [J]. Thromb Haemost，2022，122（2）：257-266. DOI：10.1055/a-1692-9939.

[12] AL-SAMKARI H，KARP LEAF R S，DZIK W H，et al. COVID-19 and coagulation：bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection [J]. Blood，2020，136（4）：489-500. DOI：10.1182/blood.2020006520.

[13] PEREIRA DE GODOY J M，DA SILVA RUSSEFF G J，HUNGARO CUNHA C，et al. Mortality and change in the prevalence of deep vein thrombosis associated with SARS-CoV-2 P.1 variant [J]. Cureus，2022，14（7）：e26668. DOI：10.7759/cureus.26668.

[14] TERPOS E，NTANASIS-STATHOPOULOS I，ELALAMY I，et al. Hematological findings and complications of COVID-19 [J]. Am J Hematol，2020，95（7）：834-847. DOI：10.1002/ajh.25829.

[15] CHAUDHARY R，GARG J，HOUGHTON D E，et al. Thromboinflammatory biomarkers in COVID-19：systematic review and meta-analysis of 17，052 patients [J]. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes，2021，5（2）：388-402. DOI：10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.009.

[ 16 ] CRIEL M, FALTER M, JAEKEN J, et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? [ J ] . Eur Respir J, 2020, 56 ( 1 ) : 2001201. DOI: 10.1183/13993003.01201-2020.
[ 17 ] SKENDROS P, MITSIOS A, CHRYSANTHOPOULOU A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis [ J ] . J Clin Invest, 2020, 130 ( 11 ) : 6151-6157. DOI: 10.1172/JCI141374.
[ 18 ] FOLCO E J, MAWSON T L, VROMMAN A, et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1α and cathepsin G [ J ] . Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38 ( 8 ) : 1901-1912. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150.
[ 19 ] GOSHUA G, PINE A B, MEIZLISH M L, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study [ J ] . Lancet Haematol, 2020, 7 ( 8 ): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026 ( 20 ) 30216-7.
[ 20 ] PINE A B, MEIZLISH M L, GOSHUA G, et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19 [ J ] . Pulm Circ, 2020, 10 ( 4 ) : 2045894020966547. DOI: 10.1177/2045894020966547.
[ 21 ] VIOLI F, HARENBERG J, PIGNATELLI P, et al. COVID-19 and long-COVID thrombosis: from clinical and basic science to therapeutics [ J ] . Thromb Haemost, 2024, 124 ( 4 ) : 286-296. DOI: 10.1055/s-0043-1776713.
[ 22 ] ACKERMANN M, VERLEDEN S E, KUEHNEL M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19 [ J ] . N Engl J Med, 2020, 383 ( 2 ) : 120-128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
[ 23 ] GAN R, ROSOMAN N P, HENSHAW D J E, et al. COVID-19 as a viral functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease [ J ] . Med Hypotheses, 2020, 144: 110024. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110024.
[ 24 ] LIU Y X, YANG Y, ZHANG C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury [ J ] . Sci China Life Sci, 2020, 63 ( 3 ) : 364-374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8.
[ 25 ] ZHANG Y, XIAO M, ZHANG S L, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with covid-19 [ J ] . N Engl J Med, 2020, 382 ( 17 ) : e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
[ 26 ] MENDOZA-PINTO C, ESCÁRCEGA R O, GARCÍA-CARRASCO M, et al. Viral infections and their relationship with catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible pathogenic mechanism of severe COVID-19 thrombotic complications [ J ] . J Intern Med, 2020, 288 ( 6 ) : 737-739. DOI: 10.1111/joim.13123.
[ 27 ] SIGURET V, VOICU S, NEUWIRTH M, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? [ J ] . Thromb Res, 2020, 195: 74-76. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.07.016.
[ 28 ] VAIL G M, XIE Y J, HANEY D J, et al. Biomarkers of thrombosis, fibrinolysis, and inflammation in patients with severe sepsis due to community-acquired pneumonia with and without Streptococcus pneumoniae [ J ] . Infection, 2009, 37 ( 4 ) : 358-364. DOI: 10.1007/s15010-008-8128-6.
[ 29 ] CHEN Y G, LIN T Y, HUANG W Y, et al. Association between pneumococcal pneumonia and venous thromboembolism in hospitalized patients: a nationwide population-based study [ J ] . Respirology, 2015, 20 ( 5 ) : 799-804. DOI: 10.1111/resp.12501.
[ 30 ] BECKERT L, RAHMAN A. Pneumonia and venous thromboembolism: Is the evidence catching up with the guidelines? [ J ] . Respirology, 2015, 20 ( 5 ) : 695-696. DOI: 10.1111/resp.12544.
[ 31 ] GEELEN S, BHATTACHARYYA C, TUOMANEN E. Induction of procoagulant activity on human endothelial cells by Streptococcus pneumoniae [ J ] . Infect Immun, 1992, 60 ( 10 ) : 4179-4183. DOI: 10.1128/iai.60.10.4179-4183.1992.
[ 32 ] ANDERSON R, FELDMAN C. Review manuscript: Mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia [ J ] . J Infect, 2017, 75 ( 6 ) : 473-485. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.09.013.
[ 33 ] FELDMAN C, NORMARK S, HENRIQUES-NORMARK B, et al. Pathogenesis and prevention of risk of cardiovascular events in patients with pneumococcal community-acquired pneumonia [ J ] . J Intern Med, 2019, 285 ( 6 ) : 635-652. DOI: 10.1111/joim.12875.
[ 34 ] DALAGER-PEDERSEN M, SØGAARD M, SCHØNHEYDER H C, et al. Venous thromboembolism after community-acquired bacteraemia: a 20-year Danish cohort study [ J ] . PLoS One, 2014, 9 ( 1 ) : e86094. DOI: 10.1371/journal.pone.0086094.
[ 35 ] MEJER N, WESTH H, SCHØNHEYDER H C, et al. Increased risk of venous thromboembolism within the first year after Staphylococcus aureus bacteraemia: a nationwide observational matched cohort study [ J ] . J Intern Med, 2014, 275 ( 4 ) : 387-397. DOI: 10.1111/joim.12147.
[ 36 ] PEETERMANS M, LIESENBORGHS L, PEERLINCK K, et al. Targeting coagulase activity in Staphylococcus aureus bacteraemia: a randomized controlled single-centre trial of staphylothrombin inhibition [ J ] . Thromb Haemost, 2018, 118 ( 5 ) : 818-829. DOI: 10.1055/s-0038-1639586.
[ 37 ] VANASSCHE T, KAUSKOT A, VERHAEGEN J, et al. Fibrin formation by staphylothrombin facilitates Staphylococcus aureus-induced platelet aggregation [ J ] . Thromb Haemost, 2012, 107 ( 6 ): 1107-1121. DOI: 10.1160/TH11-12-0891.
[ 38 ] MATTSSON E, HERWALD H, BJÖRCK L, et al. Peptidoglycan from Staphylococcus aureus induces tissue factor expression and procoagulant activity in human monocytes [ J ] . Infect Immun, 2002, 70 ( 6 ) : 3033-3039. DOI: 10.1128/IAI.70.6.3033-3039.2002.
[ 39 ] MATTSSON E, HERWALD H, EGESTEN A. Superantigens from Staphylococcus aureus induce procoagulant activity and monocyte tissue factor expression in whole blood and mononuclear cells via IL-1 beta [ J ] . J Thromb Haemost, 2003, 1 ( 12 ) : 2569-2576. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2003.00498.x.



[40] FRANKS Z，CAMPBELL R A，VIEIRA DE ABREU A，et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus-induced thrombo-inflammatory response is reduced with timely antibiotic administration［J］. Thromb Haemost，2013，109（4）：684-695. DOI：10.1160/TH12-08-0543.

[41] HARIZ A，GUERMAZI M，HAMDI M S，et al. Deep vein thrombosis of the left arm revealing an asymptomatic pulmonary tuberculosis［J］. BMJ Case Rep，2019，12（6）：e229484. DOI：10.1136/bcr-2019-229484.

[42] VENKATESH R，SANGAI S，PEREIRA A，et al. Acute macular neuroretinopathy with coexistent central retinal vein occlusion as the presenting feature in intraocular tuberculosis［J］. J Ophthalmic Inflamm Infect，2020，10（1）：10. DOI：10.1186/s12348-020-00201-7.

[43] MORENO C，TAVERNE J，MEHLERT A，et al. Lipoarabinomannan from Mycobacterium tuberculosis induces the production of tumour necrosis factor from human and murine macrophages［J］. Clin Exp Immunol，1989，76（2）：240-245.

[44] 赵岩. 肺结核患者免疫细胞、凝血功能的改变及临床价值［J］. 中国医药指南，2019，17（34）：67-68.

[45] GUNDLACH J P，GÜNTHER R，FICKENSCHER H，et al. Lethal thrombosis of the iliac artery caused by Aspergillus fumigatus after liver transplantation：case report and review of the literature［J］. BMC Surg，2019，19（1）：200. DOI：10.1186/s12893-019-0668-4.

[46] BADHEEB A，AL GHAREM N，AL HAMMADI S，et al. Primary pulmonary leiomyosarcoma with coexistent pulmonary aspergillosis：a case report［J］. Pan Afr Med J，2022，42：135. DOI：10.11604/pamj.2022.42.135.34116.

[47] LOPES BEZERRA L M，FILLER S G. Interactions of Aspergillus fumigatus with endothelial cells：internalization，injury，and stimulation of tissue factor activity［J］. Blood，2004，103（6）：2143-2149. DOI：10.1182/blood-2003-06-2186.

[48] LIU Z B，XIE W M，ZHAI Z G，et al. Pulmonary aspergillosis with in situ pulmonary artery thrombosis：to anti-coagulate or not?［J］. Chin Med J，2019，132（14）：1742-1744. DOI：10.1097/CM9.0000000000000336.

[49] LIU J R，HE R X，WU R H，et al. Mycoplasma pneumoniae pneumonia associated thrombosis at Beijing Children's hospital［J］. BMC Infect Dis，2020，20（1）：51. DOI：10.1186/s12879-020-4774-9.

[50] NARITA M. Classification of extrapulmonary manifestations due to Mycoplasma pneumoniae infection on the basis of possible pathogenesis［J］. Front Microbiol，2016，7：23. DOI：10.3389/fmicb.2016.00023.

[51] FUMAROLA D. Intravascular coagulation and Mycoplasma pneumoniae infection［J］. Pediatr Infect Dis J，1997，16（10）：1012-1013. DOI：10.1097/00006454-199710000-00029.

[52] WITMER C M，STEENHOFF A P，SHAH S S，et al. Mycoplasma pneumoniae，splenic infarct，and transient antiphospholipid antibodies：a new association?［J］. Pediatrics，2007，119（1）：e292-5. DOI：10.1542/peds.2006-1340.

[53] SNOWDEN N，WILSON P B，LONGSON M，et al. Antiphospholipid antibodies and Mycoplasma pneumoniae infection［J］. Postgrad Med J，1990，66（775）：356-362. DOI：10.1136/pgmj.66.775.356.

[54] YU Y J，JIN X H，ZHANG X F，et al. Pulmonary thrombotic complication of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in Chinese children：clinical feature and risk factor analysis［J］. Pediatr Infect Dis J，2024，43（6）：505-510. DOI：10.1097/INF.0000000000004287.

[55] FANG C Q，XU L M. Chlamydia psittaci pneumonia-induced pulmonary thrombosis：a case report［J］. Infect Drug Resist，2023，16：7063-7069. DOI：10.2147/IDR.S435246.

[56] STEWART M W，LIESEGANG T J，SCHWAM B L. Chlamydia conjunctivitis and central retinal vein occlusion［J］. Am J Ophthalmol，2005，140（1）：161-162. DOI：10.1016/j.ajo.2005.01.004.

[57] KRÜLL M，KRAMP J，PETROV T，et al. Differences in cell activation by Chlamydophila pneumoniae and Chlamydia trachomatis infection in human endothelial cells［J］. Infect Immun，2004，72（11）：6615-6621. DOI：10.1128/IAI.72.11.6615-6621.2004.

[58] KAUKORANTA-TOLVANEN S S，TEPPO A M，LAITINEN K，et al. Growth of Chlamydia pneumoniae in cultured human peripheral blood mononuclear cells and induction of a cytokine response［J］. Microb Pathog，1996，21（3）：215-221. DOI：10.1006/mpat.1996.0056.

[59] KÄLVEGREN H，ANDERSSON J，GRENEGÅRD M，et al. Platelet activation triggered by Chlamydia pneumoniae is antagonized by 12-lipoxygenase inhibitors but not cyclooxygenase inhibitors［J］. Eur J Pharmacol，2007，566（1/2/3）：20-27. DOI：10.1016/j.ejphar.2007.03.024.

[60] MARAHA B，PEETERS M F，VAN AKEN B E，et al. Chlamydia pneumoniae，systemic inflammation and the risk of venous thrombosis［J］. Diagn Microbiol Infect Dis，2002，42（3）：153-157. DOI：10.1016/s0732-8893（01）00347-9.

[61] DE SAINT MARTIN L，PASQUIER E，BETSOU F，et al. Chlamydia pneumoniae IgG serological status and venous thromboembolism：a cross-sectional hospital based study［J］. Presse Med，2004，33（21）：1493-1496. DOI：10.1016/s0755-4982（04）98969-5.

[62] KOSTER T，ROSENDAAL F R，LIEUW-A-LEN D D，et al. Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and risk of deep-vein thrombosis［J］. Lancet，2000，355（9216）：1694-1695. DOI：10.1016/s0140-6736（00）02244-3.

[63] CHIERAKUL W，TIENTADAKUL P，SUPUTTAMONGKOL Y，et al. Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis［J］. Clin Infect Dis，2008，46（2）：254-260. DOI：10.1086/524664.

[64] OLIVEIRA R，DOMINGOS R F，SIQUEIRA G H，et al. Adhesins of Leptospira interrogans mediate the interaction to fibrinogen and inhibit fibrin clot formation in vitro［J］. PLoS Negl Trop Dis，2013，7（8）：e2396. DOI：10.1371/journal.pntd.0002396.

[65] SIA C H，LEOW A S，TAN B Y，et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predict left ventricular Thrombus

resolution in acute myocardial infarction without percutaneous coronary intervention [J]. Thromb Res, 2020, 194: 16-20. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.003.

[66] YOSHIDA K, YOSHIKAWA N, SHIRAKAWA A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in early-stage ovarian clear-cell carcinoma[J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(6): e85. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e85.

[67] TEZCAN D, KÖREZ M K, GÜLCEMAL S, et al. Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75 (10): e14638. DOI: 10.1111/ijcp.14638.

[68] KUPLAY H, ERDOĞAN S B, BASTOPCU M, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio correlate with Thrombus burden in deep venous thrombosis [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8 (3): 360-364. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.05.007.

[69] HU J J, CAI Z B, ZHOU Y D. The association of neutrophil-lymphocyte ratio with venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2022, 28: 10760296221130061. DOI: 10.1177/10760296221130061.

[70] SEO W W, PARK M S, KIM S E, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of venous thromboembolism after total knee replacement [J]. J Knee Surg, 2021, 34 (2): 171-177. DOI: 10.1055/s-0039-1694043.

[71] HOJKER M, TRŠAN J, TRŠAN U, et al. Predictive value of inflammatory and coagulation biomarkers for venous thromboembolism in COVID-19 patients [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2023, 83 (4): 387-395. DOI: 10.3233/CH-221664.

[72] HENRINA J, SANTOSA PUTRA I C, CAHYADI I, et al. Clinical characteristics and outcomes of venous thromboembolism in patients hospitalized for COVID-19: Systematic review and meta-analysis [J]. Thromb Update, 2021, 2: 100037. DOI: 10.1016/j.tru.2021.100037.

[73] DEMELO-RODRÍGUEZ P, GALEANO-VALLE F, MARCELO-AYALA A, et al. C-reactive protein level predicts 30-day mortality and bleeding in patients with venous thromboembolism: a prospective single-center study [J]. Med Clin, 2020, 155 (2): 51-56. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.09.024.

[74] 龚江, 刘尚婵, 彭科燕, 等. C-反应蛋白、白细胞介素6和肝素结合蛋白水平在评估ICU脓毒症患者预后的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43 (14): 1787-1789+1792. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.026.

[75] 任洁. 下肢深静脉血栓形成患者血清il-6、Il-18、Crp及凝血因子检测的临床意义[J]. 医学理论与实践, 2021, 3402, 305-307.doi: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.02.064

[76] RAMÍREZ CERVANTES K L, MORA E, CAMPILLO MORALES S, et al. A clinical prediction rule for thrombosis in critically ill COVID-19 patients: step 1 results of the thromcco study [J]. J Clin Med, 2023, 12 (4): 1253. DOI: 10.3390/jcm12041253.

[77] FU L, LI Q, FAN Q X. Combination of preoperative red cell distribution width and neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker for gastric cancer patients [J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12 (3): 1049-1057. DOI: 10.21037/jgo-21-271.

[78] ZHU M P, DAI L S, WAN L, et al. Dynamic increase of red cell distribution width predicts increased risk of 30-day readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 393-400. DOI: 10.2147/COPD.S291833.

[79] YANG C Y, JIANG Y, ZHANG C L, et al. The predictive values of admission characteristics for 28-day all-cause mortality in septic patients with diabetes mellitus: a study from the MIMIC database [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1237866. DOI: 10.3389/fendo.2023.1237866.

[80] WANG J, WAN Z R, LIU Q, et al. Predictive value of red blood cell distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism [J]. Anal Cell Pathol, 2020, 2020: 1935742. DOI: 10.1155/2020/1935742.

[81] CALABRESE C, ANNUNZIATA A, FLORA M, et al. Three month follow-up of patients with COVID-19 pneumonia complicated by pulmonary embolism [J]. Front Mol Biosci, 2022, 8: 809186. DOI: 10.3389/fmolb.2021.809186.

[82] SUAREZ-CASTILLEJO C, CALVO N, PREDA L, et al. Cardiopulmonary complications after pulmonary embolism in COVID-19 [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25 (13): 7270. DOI: 10.3390/ijms25137270.

[83] SUNNETCIOGLU A, SERTOGULLARINDAN B, OZBAY B, et al. Assessments of the associations of Thrombus localization with accompanying disorders, risk factors, D-dimer levels, and the red cell distribution width in pulmonary embolism [J]. Clinics, 2015, 70 (6): 441-445. DOI: 10.6061/clinics/2015 (06) 10.

[84] KARSLI E, SABIRLI R, ALTINTAS E, et al. Soluble P-selectin as a potential diagnostic and prognostic biomarker for COVID-19 disease: a case-control study [J]. Life Sci, 2021, 277: 119634. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119634.

[85] WATANY M M, ABDOU S, ELKOLALY R, et al. Evaluation of admission levels of P, E and L selectins as predictors for thrombosis in hospitalized COVID-19 patients [J]. Clin Exp Med, 2022, 22 (4): 567-575. DOI: 10.1007/s10238-021-00787-9.

[86] AGRATI C, BORDONI V, SACCHI A, et al. Elevated P-selectin in severe covid-19: considerations for therapeutic options [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2021, 13 (1): e2021016. DOI: 10.4084/MJHID.2021.016.

[87] RAMACCIOTTI E, BLACKBURN S, HAWLEY A E, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17(4): 425-431. DOI: 10.1177/1076029611405032.

[88] DIAZ J A, WROBLESKI S K, PECHOTA A R, et al. P-selectin inhibition therapeutically promotes Thrombus resolution and prevents vein wall fibrosis better than enoxaparin and an inhibitor to von willebrand factor [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2014, 2 (1): 114. DOI: 10.1016/j.jvsv.2013.10.032.

[89] ZHANG Y H, ZHANG Z, WEI R, et al. IL (interleukin) -6 contributes to deep vein thrombosis and is negatively regulated by miR-338-5p[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(2): 323-334. DOI: 10.1161/atvbaha.119.313137.

[90] ABDEEN S, BDEIR K, ABU-FANNE R, et al. Alpha-defensins: risk factor for thrombosis in COVID-19 infection [J]. Br J Haematol, 2021, 194(1): 44-52. DOI: 10.1111/bjh.17503.

[91] WOJCIK B M, WROBLESKI S K, HAWLEY A E, et al. Interleukin-6: a potential target for post-thrombotic syndrome [J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25(2): 229-239. DOI: 10.1016/j.avsg.2010.09.003.

[92] ZHANG Y H, MIAO X M, ZHANG Z, et al. miR-374b-5p is increased in deep vein thrombosis and negatively targets IL-10 [J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 144: 97-108. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.05.011.

[93] TEODORO A G F, RODRIGUES W F, FARNESI-DE-ASSUNÇÃO T S, et al. Inflammatory response and activation of coagulation after COVID-19 infection [J]. Viruses, 2023, 15(4): 938. DOI: 10.3390/v15040938.

[94] FACCIOTTI F, LARGHI P, BOSOTTI R, et al. Evidence for a pathogenic role of extrafollicular, IL-10-producing CCR6+B helper T cells in systemic lupus erythematosus [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(13): 7305-7316. DOI: 10.1073/pnas.1917834117.

（收稿日期：2024-12-25；修回日期：2025-01-22）
（本文编辑：李卫霞）